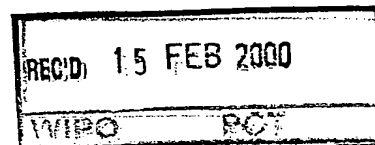




MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

097830449



EP99/7887

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per INV. IND.

N. MI98 A 002332

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

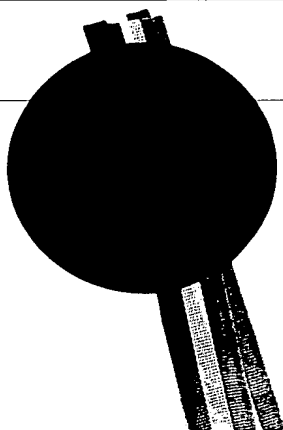
Roma, li - 5 NOV 1999

IL REGGENTE

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

D.ssa Paola DI CINTIO

Paola Di Cintio

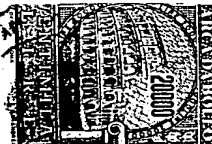


AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA, COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione DOMPE' S.p.A. N.G. SP
Residenza L'Aquila codice 01241900669

2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza Bianchetti - Bracco - Minoja s.r.l.
via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) C07C gruppo/sottogruppo 57/30"Procedimento per la preparazione di acidi alfa-arilalcanoici"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

1) Allegretti Marcello 3) Mantovanini Marco
2) Cesta Maria Candida 4) Nicolini Luca

F. PRIORITÀ

| nazione o organizzazione | tipo di priorità | numero di domanda | data di deposito | allegato S/R |
|--------------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------|
| 1) _____ | _____ | _____ | ____/____/____ | _____ |
| 2) _____ | _____ | _____ | ____/____/____ | _____ |

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

| | | | | |
|---------|----------|-------------|-------------------|---|
| Doc. 1) | <u>2</u> | <u>PROV</u> | n. pag. <u>15</u> | riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) |
| Doc. 2) | <u>0</u> | <u>PROV</u> | n. tav. _____ | disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) |
| Doc. 3) | <u>1</u> | <u>RIS</u> | _____ | lettera d'incarico, prologo, dichiarazioni, ecc. |
| Doc. 4) | <u>0</u> | <u>RIS</u> | _____ | designazione inventore |
| Doc. 5) | <u>0</u> | <u>RIS</u> | _____ | documenti di priorità con traduzione in italiano |
| Doc. 6) | <u>0</u> | <u>RIS</u> | _____ | autorizzazione o atto di cessione |
| Doc. 7) | <u>0</u> | _____ | _____ | nominativo completo del richiedente |

8) attestati di versamento, totale lire Trecentosessantacinquemila#

obbligatorio

COMPILATO IL 30/10/1998

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Banfi PaoloCONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SIUFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANOcodice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI98A 002332

Reg. A.

L'anno millenovecento

NOVANTOTTO

il giorno

TRENTA

del mese di

OTTOBRE

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

Banfi Michele
IL RICHIEDENTEtimbro
dell'UfficioCORTONESI MAURIZIO
L'UFFICIALE ROGANTE

NUMERO DOMANDA

1198A002332

REG. A

DATA DI DE

20/10/1998

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCI

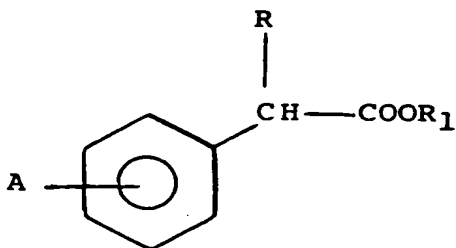
11/11/1998

D. TITOLO

"Procedimento per la preparazione di acidi alfa-arilalcanoici"

L. RIASSUNTO

Procedimento per la preparazione di acidi α -arilalcanoici meta o para-sostituiti di formula (I):



(I)

dove:

R e R₁ sono come definiti di seguito nella descrizione.

M. DISEGNO



2- Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.
Bianchetti Giuseppe ed altri
5660 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

PB/as "PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI ACIDI ALFA-
ARILALCANOICI"

a nome : DOMPE' S.p.A.

MIS 8 A 002332

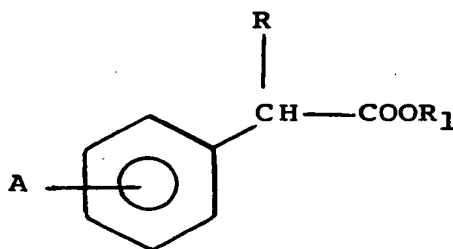
con sede in: L'Aquila

30 OTT. 1998

* * *

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento per la
preparazione di acidi α -arilalcanoici meta o para-sostituiti.

In particolare, l'invenzione si riferisce ad un procedimento per la
sintesi di composti di formula (I)

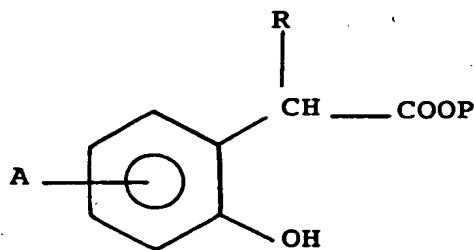


(I)

dove:

R è idrogeno, C₁-C₆ alchile; R₁ è idrogeno, C₁-C₆ alchile lineare o
ramificato, fenile, p-nitrofenile, un catione di metallo alcalino ed
alcalino terroso o di un sale d'ammonio farmaceuticamente accettabile; A
è un alchile C₁-C₄, arile, arilossi, arile eventualmente sostituito da
~~uno o più alchile, idrossi, ammino, ciano, nitro, alcossi,~~
~~alogenoalchile, alogenoalcossi; A è in posizione meta o para;~~

a partire da composti di formula (II)



(II)

in cui P è alchile C₁-C₆ lineare o ramificato, fenile, p-nitrofenile.

Diverse strategie vengono attualmente adottate per l'eliminazione dell'idrossile fenolico di derivati acidi arilalcanoici, basate sulla derivatizzazione e successiva eliminazione del derivato per riduzione, ma nella maggior parte dei casi le procedure descritte presentano inconvenienti quali il costo dei reagenti utilizzati o la mancanza di selettività.

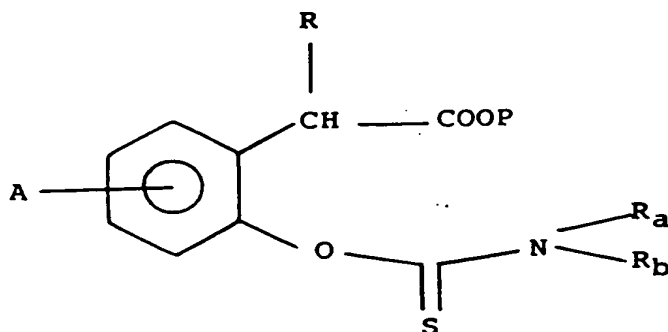
La pubblicazione di brevetto GB 2025397, a nome Chinoin, descrive l'uso di vari gruppi di derivatizzazione dell'idrossile fenolico quali fenilamminocarbonil, 1-fenil-5-tetrazolil, 2-benzossazolil, -SO₂OMe, e la riduzione del derivato con idrogeno su catalizzatore Pd/C.

La domanda WO 98/05632, a nome dello stesso richiedente, descrive l'uso di perfluoroalcansolfonati, in particolare di trifluoromesilato, seguito da riduzione con acido formico e trietilammina in presenza di complesso palladio acetato / trifenilfosfina.

Si è ora trovato un procedimento che consente di preparare acidi arilpropionici a partire dai corrispondenti derivati α-idrossilati, utilizzando reagenti a basso costo e preservando l'integrità degli eventuali gruppi riducibili, quali esteri o chetoni, presenti sulle catene laterali delle molecole di partenza.

Secondo il procedimento dell'invenzione, i composti di formula (I) vengono preparati attraverso i seguenti passaggi:

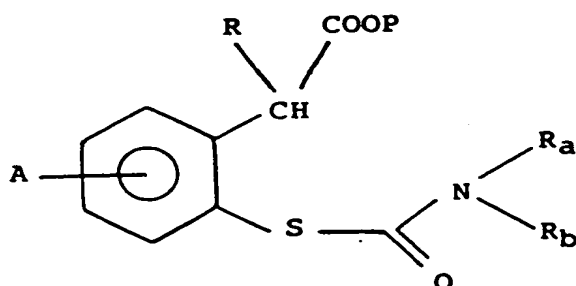
- a) trasformazione dei composti di formula (II) nei composti di formula (III):



(III)

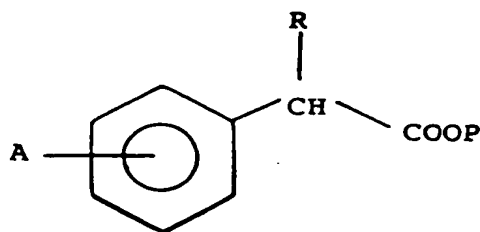
dove R_a e R_b sono alchile C_1-C_6 , preferibilmente metile;

- b) riarrangiamento termico del composto (III) a dare (IIIb)



(IIIb)

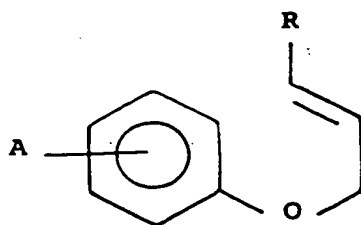
- c) idrogenazione catalitica di (IIIb) a dare (IIIc)



(IIIc)

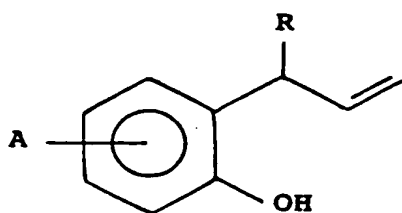
- d) trasformazione di (IIIc) in (I)

I composti di formula (II) possono essere preparati come descritto nella domanda internazionale WO 98/05623. In breve, a partire da arilolefine di formula (IV)

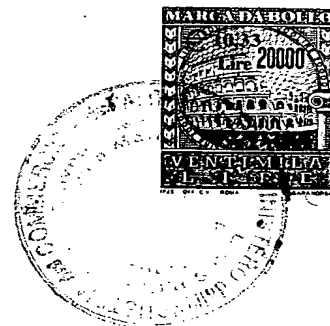


(IV)

dove A ed R hanno i significati visti in precedenza, per riarrangiamento di Claisen si ottiene (V)



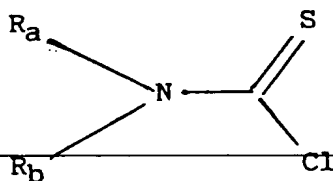
(V)



che può essere successivamente sottoposto a rottura ossidativa, per esempio mediante ozonolisi o con permanganato di potassio in condizioni di trasferimento di fase, dando così il prodotto acido carbossilico corrispondente. Quest'ultimo può essere trasformato nel composto (II) mediante esterificazione con un opportuno alcol.

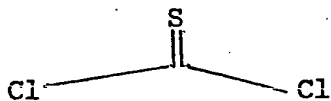
Il passaggio a) può essere effettuato in due modi.

Nel primo caso, il composto di formula (II) viene fatto reagire con

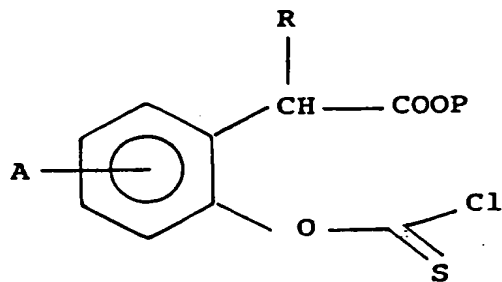


dove R_a e R_b sono come definiti in precedenza, in presenza di una base inorganica come carbonato alcalino o alcalino-terroso, organica come trietilammina o piridina.

In alternativa, il composto di formula (II) viene fatto reagire dapprima con tiofosgene,



ottenendo il composto (IIIa)



(IIIa)

che, successivamente, viene fatto reagire con HNR_aR_b in cui R_a e R_b sono come sopra definiti.

La conversione del fenolo in O-aril-dialchiltiocarbammato per reazione con $\text{R}_b\text{R}_a\text{NCSCl}$, e il successivo riarrangiamento termico (passaggio b) dell'O-aril dialchiltiocarbammato a dare il composto (IIIb), viene descritto in Newman and Karnes, "The conversion of phenols", J. Org. Chemistry, Vol. 31, 1966, 3980-3982.

Per quanto riguarda invece la preparazione dell'O-aril-dialchiltiocarbammato per reazione del fenolo con tiofosgene e successivamente del prodotto così ottenuto con l'ammina $\text{R}_a\text{R}_b\text{NH}$, può

essere adottato il metodo riportato in Can. J. Chem., 38, 2042-52

(1960).

Nel passaggio c), l'idrogenazione catalitica del S-aril-dialchiltiocarbammato (IIIb) a dare (IIIc) può essere condotta con Ni-Raney come catalizzatore.

Il composto (IIIc) viene facilmente convertito in (I) attraverso procedure convenzionali di idrolisi del gruppo estereo ed eventuale successiva riesterificazione o salificazione del gruppo carbossilico.

Il procedimento qui descritto, si è rivelato particolarmente vantaggioso nei casi in cui il gruppo indicato nella formula generale (I) come A, rappresenta un aroile, eventualmente sostituito, dal momento che ne viene preservata l'integrità della funzione carbonilica al momento della riduzione del derivato tiocarbamoile. Per esempio, quando A è benzoile, non si osserva riduzione del chetone nelle condizioni sperimentali adottate. Inoltre, come già accennato, il procedimento dell'invenzione si basa sull'uso di reagenti a basso costo, dà buone rese, non necessita di purificazione degli intermedi ed ha un ridotto impatto ambientale.

Gli esempi che seguono illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

Esempio 1

Preparazione del metil estere dell'acido 2-(3'-benzoil-2'-idrossifenil)propionico (2)

A una soluzione di acido 2-(3'-benzoil-2'-acetossifenil)propionico (1) (6,2 g) in alcol metilico (35 ml), è stato aggiunto H₂SO₄ concentrato (0,3 ml). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore fino a esaurimento di 1 e degli intermedi di reazione. Il solvente è stato evaporato sotto vuoto e il residuo disciolto in etilacetato (30 ml) e lavato con acqua. Lo strato organico è stato trattato con una soluzione di NaOH (100 ml), e la fase basica è stata

acidificata con HCl 4N ed estratta con etilacetato (2 x 25 ml). Gli strati organici raccolti sono stati lavati con soluzione salina satura, essiccati su Na₂SO₄ ed evaporati sotto vuoto. Il prodotto grezzo (4,3 g) è stato disciolto in isopropiletero (5 ml) e il precipitato leggermente giallo è stato filtrato. E' stato aggiunto n-esano (25 ml) al residuo e la miscela è stata agitata per una notte. Dopo filtrazione, sono stati ottenuti 3,2 g di 2 (0,11 mol; 70% di resa a partire da 4) come solido biancastro (punto di fusione 108-111°C).

TLC (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 R_f = 0,45)

Analisi elementare calcolata per C₁₇H₁₆O₃ : C-71,81, H-5,67.

Trovato: C-71,16, H-5,63.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,4 (s, OH, 1H); 7,85-7,3 (m, 7H); 7,0 (d, 1H, J = 7 Hz); 3,95 (q, 1H, 8 Hz); 3,8 (s, 3H); 1,6 (d, 3H, J = 8 Hz).

Esempio 2

Preparazione dell'estere metilico dell'acido 2-(3'-benzoil-2'-O-dimetiltiocarbammioilfenil)propionico (3)

A una soluzione di 2 (3,2 g, 0,011 mol) in acetone (25 ml) è stato aggiunto potassio carbonato (1,65 g, 0,012 mol) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 15 min. Una soluzione di N,N-dimetilcarbammoil cloruro (1,51 g, 0,012 mol) in acetone (5 ml) è stata aggiunta a gocce alla miscela a riflusso per 2 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente i sali inorganici precipitati sono stati filtrati e il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo è stato disciolto in etilacetato (25 ml) e lavato con acqua (2 x 10 ml) e soluzione salina satura (2 x 10 ml). Dopo che la fase organica è stata essiccata su

Na_2SO_4 ed evaporata sotto vuoto, 3,45 g di 3 sono stati ottenuti come olio scuro abbastanza puro da poter essere impiegato nella fase successiva.

TLC (n-esano/EtOAc 8:2) $R_f = 0,25$

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$: C-64,49, H-5,95, N-3,76, S-8,61.

Trovato: C-64,17, H-5,92, N-3,82, S-8,60.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,95-7,8 (m, 4H); 7,6-7,4 (m, 3H); 7,2 (d, 1H, $J = 7$ Hz); 3,9 (q, 1H, $J = 8$ Hz); 3,7 (s, 3H); 3,6 (s, 3H); 3,4 (s, 3H) 1,6 (d, 3H, $J = 8$ Hz).

Esempio 3

Preparazione dell'estere metilico dell'acido 2-(3'-benzoi-2'-S-dimetiltiocarbammoilfenil)propionico (4)

3 (3,45 g) è stato scaldato in una beuta a $T = 210^\circ\text{C}$ (temperatura del bagno di olio esterno) per 2 ore sotto agitazione. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente ed evaporazione sotto vuoto sono stati ottenuti 3,45 g di 4 (0,0054 mol) abbastanza puro da essere usato senza ulteriore purificazione.

TLC (n-esano/etilacetato 8:2 $R_f = 0,2$).

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$: C-64,49, H-5,95, N-3,76, S-8,61.

Trovato: C-64,17, H-5,92, N-3,82, S-8,60.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,9-7,8 (m, 3H); 7,7-7,3 (m, 5H); 4,4 (q, 1H, $J = 8$ Hz); 3,65 (s, 3H); 3,2-2,9 (d broad, 6H); 1,6 (d, 3H, $J = 8$ Hz).

Esempio 4

Preparazione dell'estere metilico dell'acido 2-(3'-benzoilfenil)-propionico (5)

Acetone (50 ml) è stato aggiunto a Ni-Raney (50% in acqua, 20 ml) e la miscela acqua/acetone è stata rimossa. Il trattamento è stato ripetuto 3 volte.

Successivamente il catalizzatore è stato sospeso in acetone (30 ml) e messo a riflusso per 30 ore.

Una soluzione di 4 (3,45 g) in acetone (4 ml) è stata aggiunta a gocce e la miscela messa a riflusso per una notte. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente il catalizzatore è stato filtrato via e lavato con acetone (10 ml). Dopo evaporazione del filtrato sotto vuoto, sono stati ottenuti 2,4 g di 5 come olio leggermente marrone.

TLC (n-esano/etilacetato 9:1 R_f = 0,7)

Analisi elementare calcolato per $C_{17}H_{16}O_3$: C-76,10, H-6,01.

Trovato: C-75,99, H-6,03.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7,9-7,4 (m, 8H); 3,8 (q, 1H, J = 8 Hz); 3,65 (s, 3H); 1,6 (d, 3H, J = 8 Hz)

Esempio 5

Preparazione dell'acido 2-(3'-benzoilfenil)propionico (6)

Alla soluzione di 5 (2,4 g, 0,009 mol) in alcool metilico (25 ml) è stata aggiunta NaOH 1N (13,5 ml) e la miscela è stata lasciata sotto agitazione per 8 ore a temperatura ambiente. Dopo aver evaporato il solvente, il residuo è stato diluito con acqua e fosfato di sodio monobasico al 5% è stato aggiunto a gocce alla miscela per arrivare a un



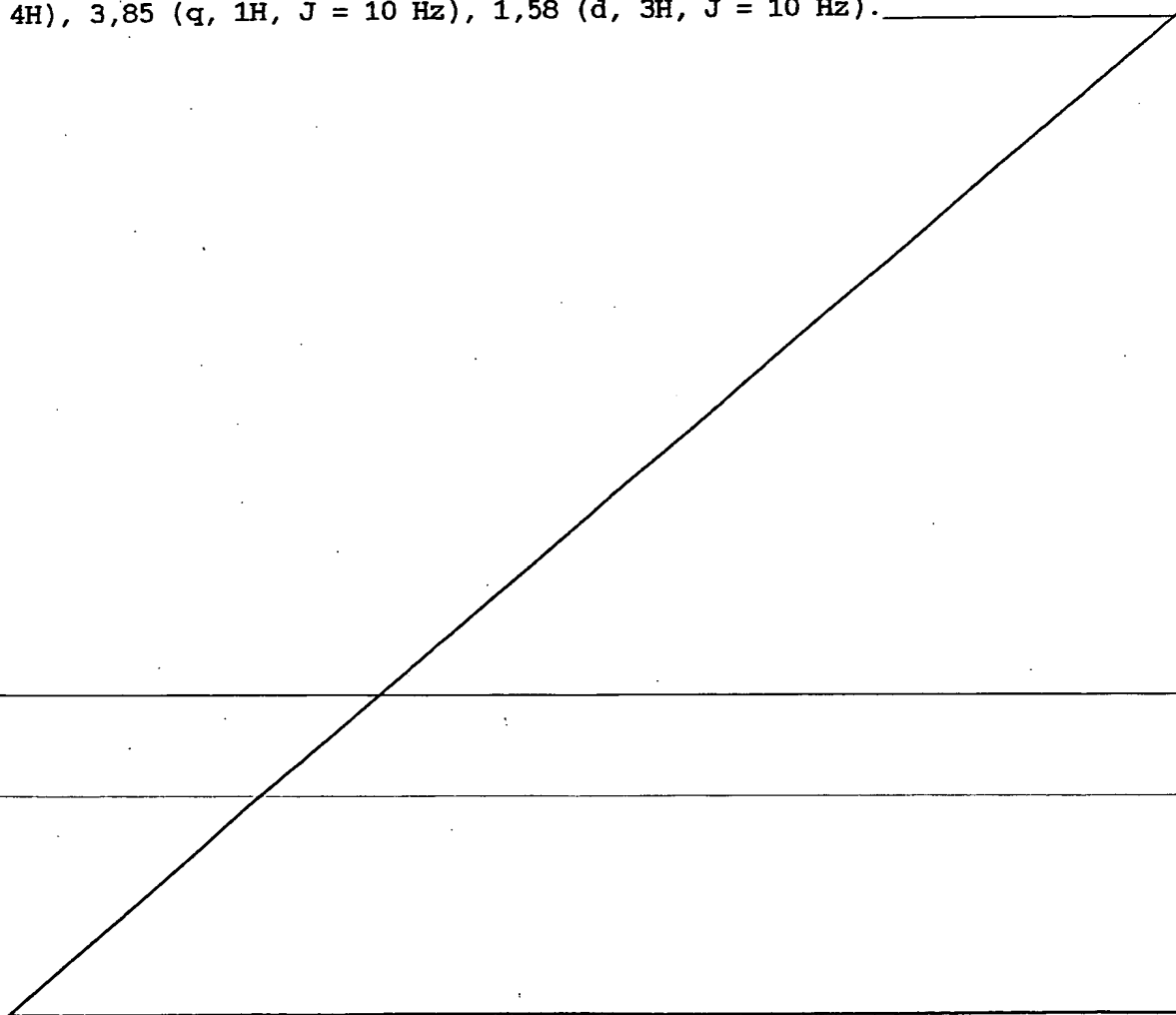
valore di pH di 5. Lo strato acquoso è stato quindi estratto con metilacetato (2 x 100 ml). Dopo che gli estratti organici raccolti sono stati essiccati su Na_2SO_4 ed evaporati sotto vuoto, si sono ottenuti 2,05 g di 6 (0,0081 mol; resa 90%) come solido bianco (punto di fusione 92-92°C) a seguito di cristallizzazione da una miscela di benzene/etere di petrolio 6:20.

TLC ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) $R_f = 0,2$

Analisi elementare calcolato per $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C-75,57, H-5,55.

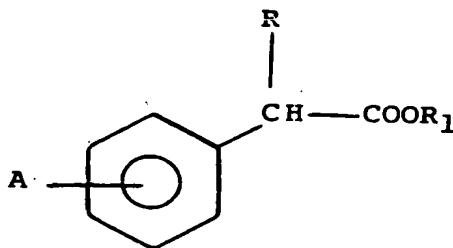
Trovato: C-75,19, H-5,53.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,91-7,75 (d, 3H), 7,74-7,51 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 4H), 3,85 (q, 1H, $J = 10$ Hz), 1,58 (d, 3H, $J = 10$ Hz).



RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di acidi α -aril alcanoidici meta o para-sostituiti di formula (I):



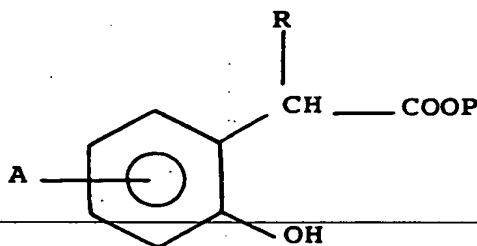
(I)

dove:

R è idrogeno, C₁-C₆ alchile; R₁ è idrogeno, C₁-C₆ alchile lineare o ramificato, fenile, p-nitrofenile, un catione di metallo alcalino ed alcalino terroso o di un sale d'ammonio farmaceuticamente accettabile; A è un alchile C₁-C₄, arile, arilossi, arile eventualmente sostituito da uno o più alchile, idrossi, ammino, ciano, nitro, alcossi, alogenoalchile, alogenoalcossi; A è in posizione meta o para;

caratterizzato dal fatto di comprendere i seguenti passaggi:

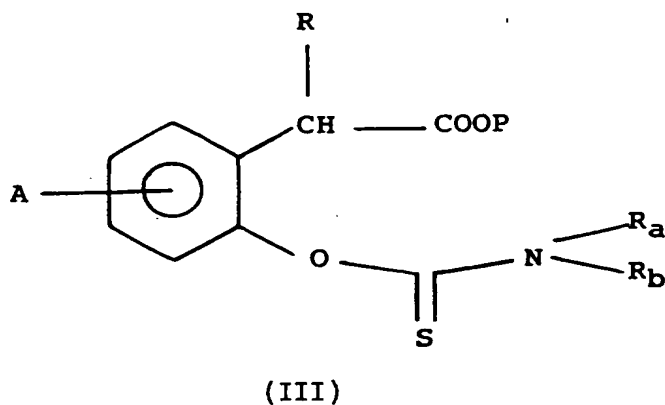
a) trasformazione dei composti di formula (II)



(II)

in cui in cui P è alchile C₁-C₆ lineare o ramificato, fenile, p-nitrofenile,

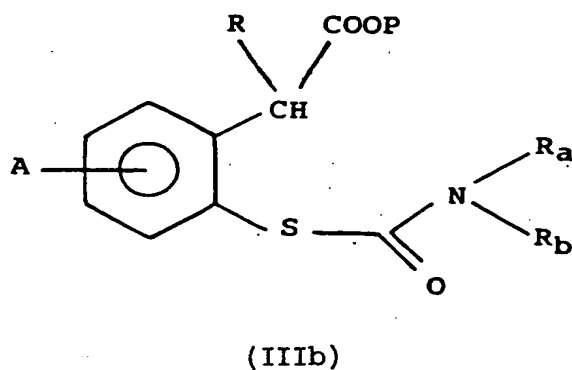
in composti di formula (III)



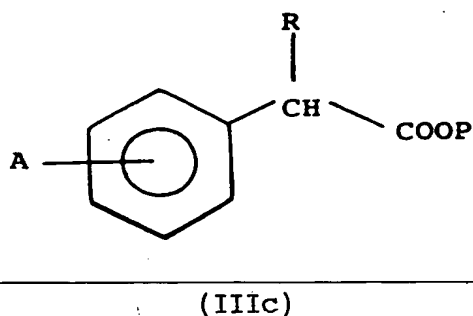
dove

R_a e R_b sono alchile C₁-C₆, preferibilmente metile;

b) riarrangiamento termico del composto (III) a dare (IIIb)

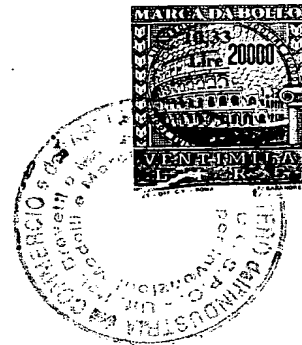


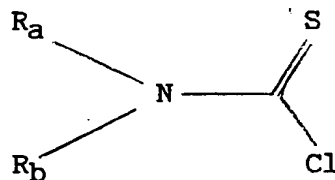
c) idrogenazione catalitica di (IIIb) a dare (IIIc)



d) trasformazione di (IIIc) in (I).

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che la trasformazione del punto a) viene attuata per reazione del composto (II) con

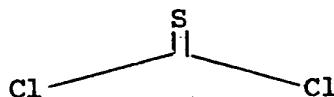




dove R_a e R_b sono come definiti nella rivendicazione 1, in presenza di una base organica o inorganica.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detta base organica è scelta tra trietilammina e piridina, e detta base inorganica è scelta tra i carbonati alcalini o alcalino-terrosi.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che la trasformazione del punto a) viene condotta per reazione del composto (II), con tiofosgene

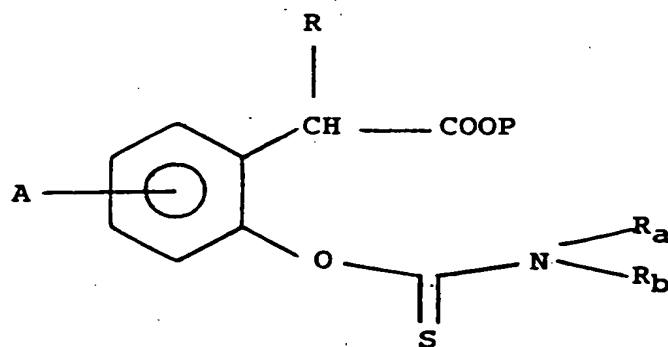


e successiva reazione del prodotto così ottenuto con HNR_aR_b , dove R_a e R_b sono come definiti nella rivendicazione 1.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'idrogenazione del punto c) viene condotta con Ni-Raney.

6. Procedimento secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che il gruppo A di formula (I) è meta-benzoile ed R è metile.

7. Come intermedio di reazione, il composto

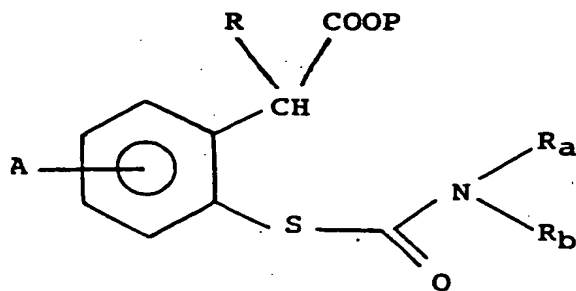


(III)

dove

R è idrogeno, C_1-C_6 alchile; A è un alchile C_1-C_4 , arile, arilossi, arile eventualmente sostituito da uno o più alchile, idrossi, ammino, ciano, nitro, alcossi, alogenoalchile, alogenoalcossi, A è in posizione meta o para; P è alchile C_1-C_6 lineare o ramificato, fenile, p-nitrofenile; R_a e R_b sono alchile C_1-C_6 .

8. Come intermedio di reazione, il composto



(IIIb)

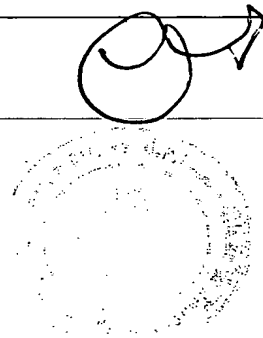
dove A, R, P, R_a e R_b sono come nella rivendicazione precedente.

Milano, 30 ottobre 1998

Il Mandatario
(Banfi Paolo)

di Bianchetti - Bracco - Minoja S.r.l.

Paolo Banfi



THIS PAGE BLANK (USPTO)